La chimiothérapie antituberculeuse

Dr ADILA.F
Service de pneumologie Pr ZITOUNI .A
Hôpital central de l'armée
Destiné aux étudiants de 4éme année de médecine
Sixième promotion 2014-2015

Objectifs

- Maitriser les bases bactériologiques de la chimiothérapie anti tuberculeuse
- Savoir classer les malades en catégories
- Connaitre les 03 régimes de TRT avec ses indications
- Savoir demander un bilan pré thérapeutique ; initier le TRT et suivre les malades
- Connaître les malades à hospitaliser
- Dépister les effets secondaires des médicaments
- Connaître la CAT devant l'interruption du TRT
- connaitre le statut des malades en fin de TRT
- Savoir orienter les tuberculeux avec des comorbidités

Plan

- 1. Historique
- 2. Bases bactériologiques
- 3. Le but du traitement
- 4. Les moyens
- 5. Les indications
- 6. La prise en charge du malade
- 7. Le lieu du traitement
- 8. Les règles de prescription du traitement anti tuberculeux
- 9. La surveillance
- 10. La conduite à tenir devant des effets secondaires
- 11. Le statut en fin de traitement
- 12. Cas particuliers
- 13. Conclusion

1. Historique

- Streptomycine (Waksman en 1944)
- Jusqu’en 1947: collapsothérapie ; repos et isolement
- De 1947 à 1955: collapso ; ATB; repos et cures sanatoriales
- De 1955 à 1965: association médico chirurgicale
- Après 1965: TRT purement médical de la tuberculose

2. Bases bactériologiques

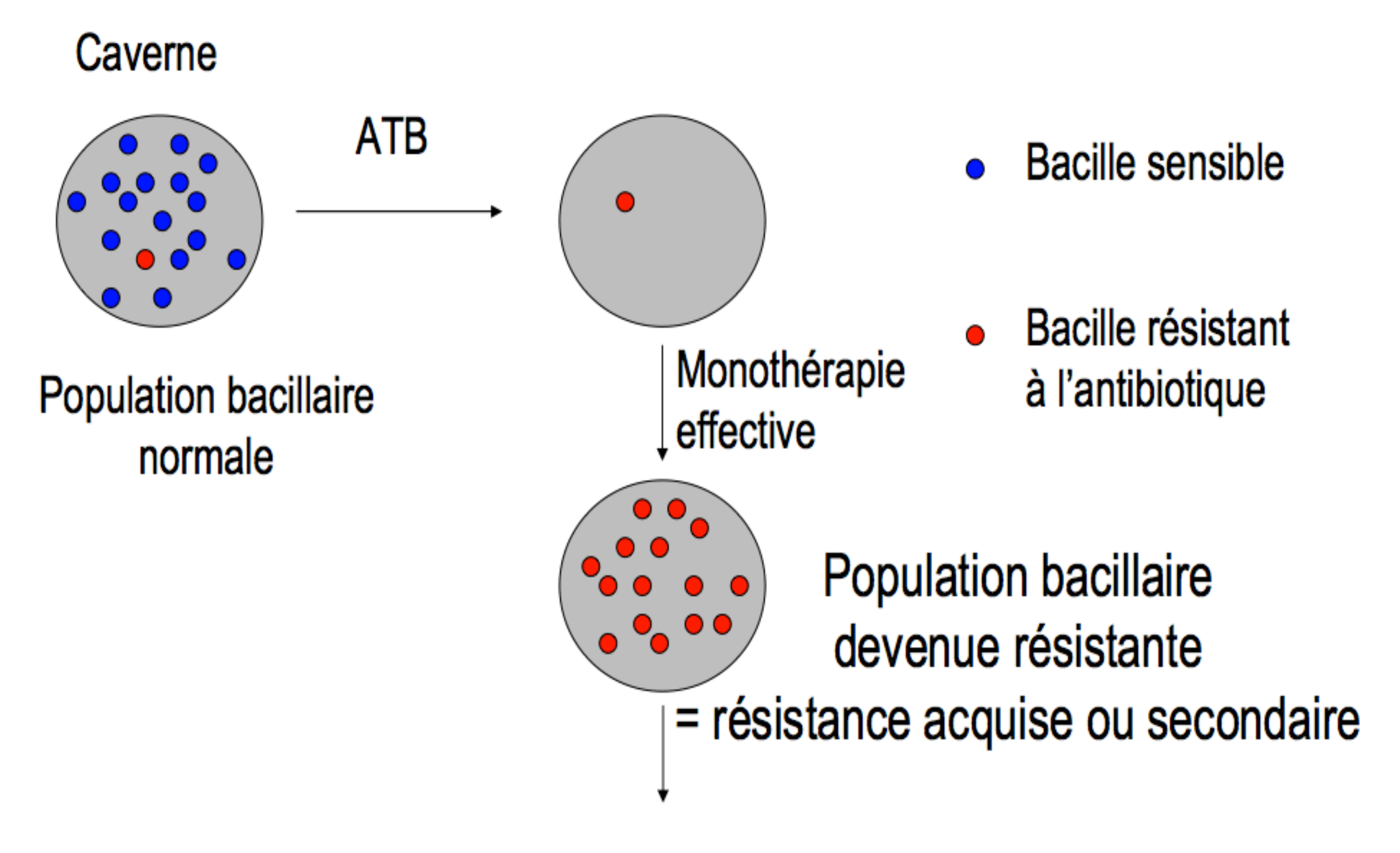
- Multiplication lente (20H)**(une seule prise par jour)**
- La notion du temps de latence
- Présence de mutants résistants.
- Populations bacillaires différentes.

- La notion du temps de latence :après 6 à 24 H de contact in vitro et in vivo ; la plupart des bacilles tuberculeux ne reprenaient leur croissance que 2 à 10 jours après la disparition de la drogue du milieu de culture ou de la lésion (TRT prolongé de six mois)

- La résistance acquise :mutants qui résistent à telle ou telle drogue sans avoir jamais été en contact (illustration de la courbe fall and rise de la monothérapie)
(l'association obligatoire de plusieurs ATB)

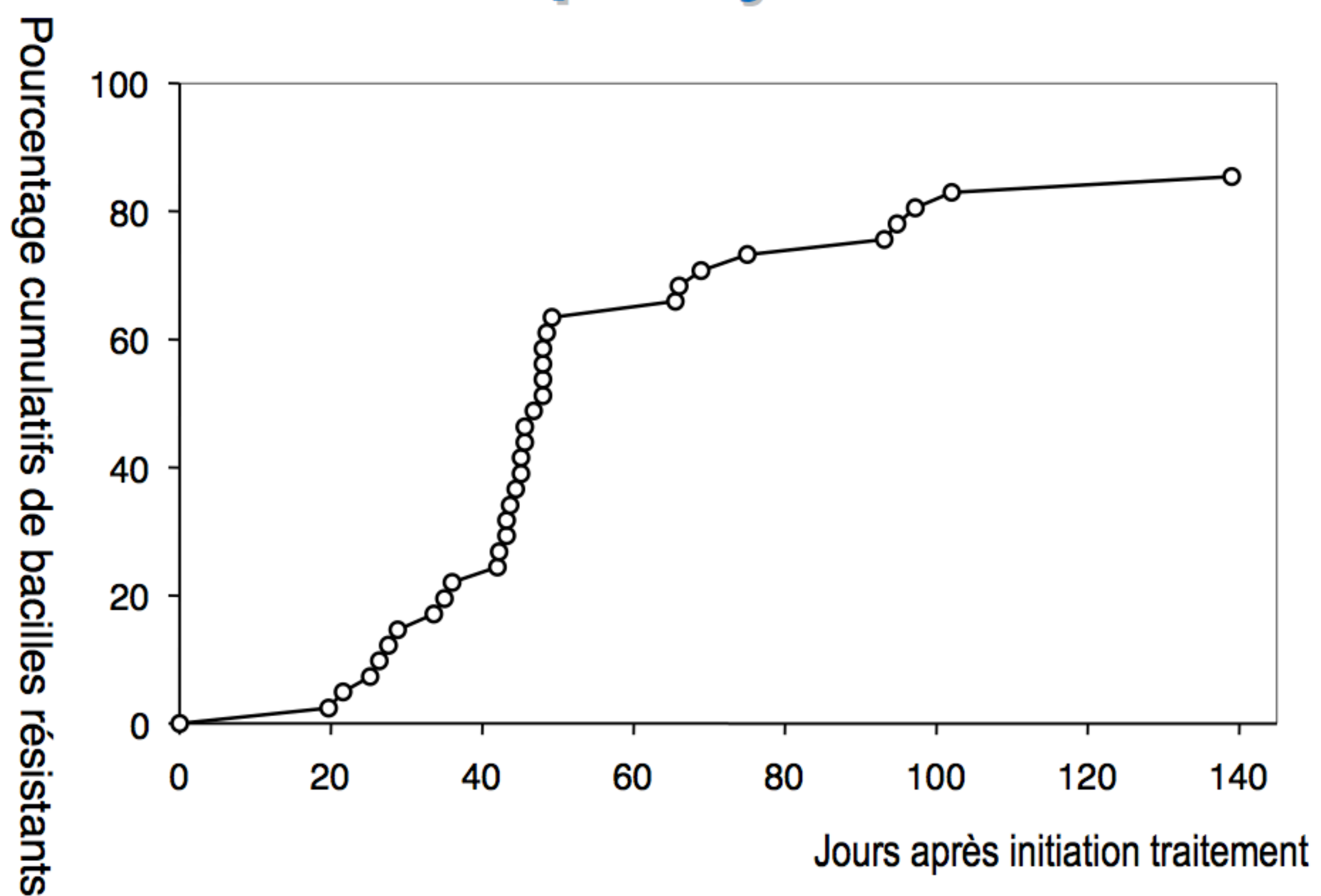
- La résistance primaire ou initiale :la contamination d'un sujet sain ; jamais traité auparavant , par un tuberculeux incorrectement traité (l'intérêt de l'association préventive des ATB)

Bases microbiologiques : sélection de mutants résistants



Courbe fall and rise

L’essai streptomycine 1948



Les différentes populations bacillaires :

MB. accéléré

MB. ralenti

A. Extra-cellulaires ⇒ Contagion, diffusion

B. Intra-cellulaires

C. Caséum

⇒ BK persistants
⇒ rechutes

D. BK dormants → Rechutes si défaillance immunit.

3. Le but du traitement

Double but :

- **Au plan individuel** :avoir une guérison
- **Au plan collectif** :

◆ Rompre la chaine de transmission de la maladie dans la collectivité pour éviter la contamination de sujets sains, en stérilisant les sources d'infection

◆ Prévenir l'émergence de la résistance du bacille aux antibiotiques (la meilleure des mesures de prévention de la tuberculose)

4. les moyens

1. Les médicaments essentiels :

Les médicaments essentiels utilisés en Algérie sont au nombre de cinq :

- 1- L'isoniazide (H) bactéricide et stérilisant
- 2- La rifampicine (R) bactéricide et stérilisant
- 3- La streptomycine (S) bactéricide et stérilisant
- 4- Le pyrazinamide (Z) bactéricide et stérilisant
- 5- L'éthambutol (E) bactériostatique

- L’isoniazide et la rifampicine sont les plus puissants et représentent des médicaments majeurs, hautement bactéricides et stérilisants.
- La streptomycine est très active sur les bacilles extracellulaires qui se multiplient très rapidement.
- Le pyrazinamide est essentiellement actif sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement et possède de ce fait une activité stérilisante importante.
- L’éthambutol est un bactériostatique dont le rôle est de prévenir l’émergence de bacilles résistants lorsqu’il est associé à l’isoniazide et à la rifampicine.

Isoniazide : activité bactéricide initiale
Rifampicine : activité stérilisante et bactéricide, détermine la durée du traitement
Pyrazinamide : activité stérilisante, a permis de réduire de 9 à 6 mois la durée du traitement
Ethambutol : Activité bactéricide faible, «protège» la rifampicine en cas de résistance primaire à l'isoniazide

	caverne	**caseum**	**Zones acides (macrophage, nécrose récente)**
Isoniazide	+++	0	0
Rifampicine	++	+++	++
Ethambutol	+	0	0
Pyrazinamide	+/-	0	+++

Les formes dissociées

Médicaments essentiels	Abréviation	Posologie quotidienne (mg/kg)	Forme et dosage	Voie d'administration
Isoniazide	H	5 (4-6)	Cp 100 mg, 300 mg	Orale
Rifampicine	R	10 (8-12)	Cp gélule, 150 mg, 300 mg	Orale
Pyrazinamide	Z	25 (20-30)	Cp 400 mg	Orale
Ethambutol	E	15 (15-20)	Cp 400 mg	Orale
Streptomycine	S	15 (12-18)	Amp. 1g	Injectable

Les formes associées

Association de médicaments (Abréviation)		Dosage par comprimé	
		Adulte	Enfant
Isoniazide + Rifampicine	(HR)	75mg + 150mg	30mg + 60mg
Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide	(HRZ)	75mg + 150mg + 400mg	30mg + 60mg + 150mg
Isoniazide + Rifampicine + Ethambutol	(HRE)	75mg + 150mg + 275mg	----
Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide + Ethambutol	(HRZE)	75mg + 150mg + 400mg + 275mg	----

Pour faciliter l'administration orale des médicaments et éviter l'utilisation accidentelle d'une monothérapie ou d'une posologie incorrecte

2. Les médicaments de réserve

Ces médicaments sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels.

Médicaments de réserve	Abréviation	Posologie quotidienne mg/kg	Forme, dosages	Voie d'administration
Ethionamide	ET	15 (10-20)	Cp 250 mg	Orale
Ofloxacine	O	10 (8-12)	Cp 200mg	Orale
Kanamycine	K	15 (12-18)	Amp. 1g	Injectable
Cyclosérine	C	15 (10-15)	Cp 250 mg	orale

5.les indications

A. catégories de TRT : on classe les malades en quatre catégories

- 1. catégorie I: nouveaux cas de TP , PIT symptomatique avec ADP médiastinales et une opacité pulmonaire et TBC sévère
- 2. catégorie II: échec ; rechute et reprise évolutive(bact PLUS)
- 3. catégorie III: TEP simple ou PIT avec ADP médiastinales et sans atteinte pulmonaire visible à la radiographie thoracique
- 4. catégorie IV: cas chronique (échec ou rechute de la catégorie II et TBC à bacille multi résistant)

B. Régimes thérapeutiques standardisés adaptés à la catégorie de TRT:

1. Première ligne: de 06 mois

2ERHZ- 4RH

2RHZ-4RH

2. Deuxième lignes : de 08 mois

2ERHZS-1ERHZ-5ERH

Ce régime ne s'applique qu'à moins de 10% des malades atteints de tuberculose pulmonaire à bactériologie positive.

3. Troisième ligne : de 21 mois minimum

3EthOKZC-18EthOZ ou bien personnalisée en fonction de résultats de l'Antibiogramme

Ces malades, peu nombreux, représentent moins de 3% de l'ensemble des cas de tuberculose pulmonaire à bactériologie positive.

Ils sont généralement porteurs de bacilles résistants et dans plus des deux tiers des cas, de bacilles multirésistants, à l'isoniazide et à la rifampicine au moins.

Catégorie de traitement	Groupes de malades	Régimes de chimiothérapie	
		Phase initiale	Phase d'entretien
TP **TB sévères**	. Nouveaux cas de TP à frottis positif . Nouveaux cas de TP à culture positive seulement . Nouveaux cas de TP à frottis négatif mais à lésions parenchymateuses évolutives (non cavitaires) . Primo infection avec opacité pulmonaire . Formes sévères de TP et de TEP	2 HRZE	4 HR
TP, DT	Cas de TP déjà traités par un primo traitement . Rechute . Reprise évolutive après interruption prématurée . Echec	2 SHRZE/ 1 HRZE	5 HRE
TEP	. Primo infection symptomatique sans opacité pulmonaire	2HRZ	4 HR
	. Formes communes de TEP (Adénopathies périphériques, Pleurésies, ascite, tuberculose osseuse)		
TPC **TP MDR**	. Cas chroniques (après échec ou rechute du traitement de 2ème ligne). . Cas de TP à bacilles multirésistants	Régimes standardisés ou individualisés de 3ème ligne	

6. La prise en charge du malade

- La prise en charge initiale du malade atteint de tuberculose est assurée par le médecin responsable du SCTMR qui doit accomplir les 6 opérations suivantes :
- 1. Faire un bilan pré thérapeutique(INTER,POIDS et LABSTIX)
- 2. Enregistrer le malade et choisir le régime thérapeutique adéquat.
- 3. Expliquer au malade, en présence de l'un de ses proches, la maladie, son caractère contagieux et curable.
- 4. Ouvrir le dossier individuel du malade (et ses trois fiches)
- 5. Organiser avec le malade et l'un de ses proches le plan de traitement et les échéances du suivi, ainsi que la consultation de dépistage des personnes (adultes et enfants) vivant au contact du malade
- 6. Informer le malade sur ses droits sociaux.

Poids des malades (kg)	Phase initiale (2 mois)		Phase d'entretien (4 mois)
	TP et TB sévères	TEP	TP ET TEP
	RHZE 150/75/400/275mg	RHZ 150/75/400 mg	RH 150/75 mg
30 – 39	2	2	2
40 – 54	3	3	3
55 – 70	4	4	4
71 et plus	5	5	5

7. Le lieu de traitement

Ambulatoire sauf pour les cas suivants(hospitalisation):

- **Diagnostic** de la tuberculose pulmonaire par tubage gastrique (pour les malades qui ne peuvent pas cracher) et de certaines localisations extra-pulmonaires nécessitant une biopsie (plèvre, péritoine, os et articulation, foie) ou des explorations particulières (ponction lombaire, laparoscopie, coelioscopie)
- **Complications de la tuberculose** : cachexie, tuberculose aiguë, mal de Pott avec paraplégie, coxalgie, hémoptysie abondante, pyo-pneumothorax, pleurésie abondante
- **Complications du traitement antituberculeux** : érythrodermie, ictère, chute de l'acuité auditive ou visuelle.
- **Co-morbidité** (à prendre en charge conjointement avec un autre spécialiste) : diabète sucré, insuffisance rénale ou hépatique, psychopathie, toxicomanie, co-infection VIH.
- **Cas chroniques et cas de TP à bacilles multi-résistants,** à isoler dans un service spécialisé hospitalo-universitaire au début du traitement.

8. Les règles de prescription

- 1. Administration des médicaments en association, de préférence sous la forme d'associations en proportions fixes
- 2. Doses optimales calculées en fonction du poids des malades.
- 3. Ingestion des médicaments oraux à jeun, ou deux heures après un petit déjeuner léger.
- 4. Régularité de la prise quotidienne des médicaments qui doit être directement supervisée par une tierce personne, au moins durant la phase initiale du traitement.

9. la surveillance

- **Clinique :**

 - supervision directe de la prise des médicaments durant la phase initiale et indirect durant la phase de consolidation pour assurer la compliance du malade au TRT (la stratégie DOTS recommandée par l'OMS)

 - détection d'un éventuel effet indésirable

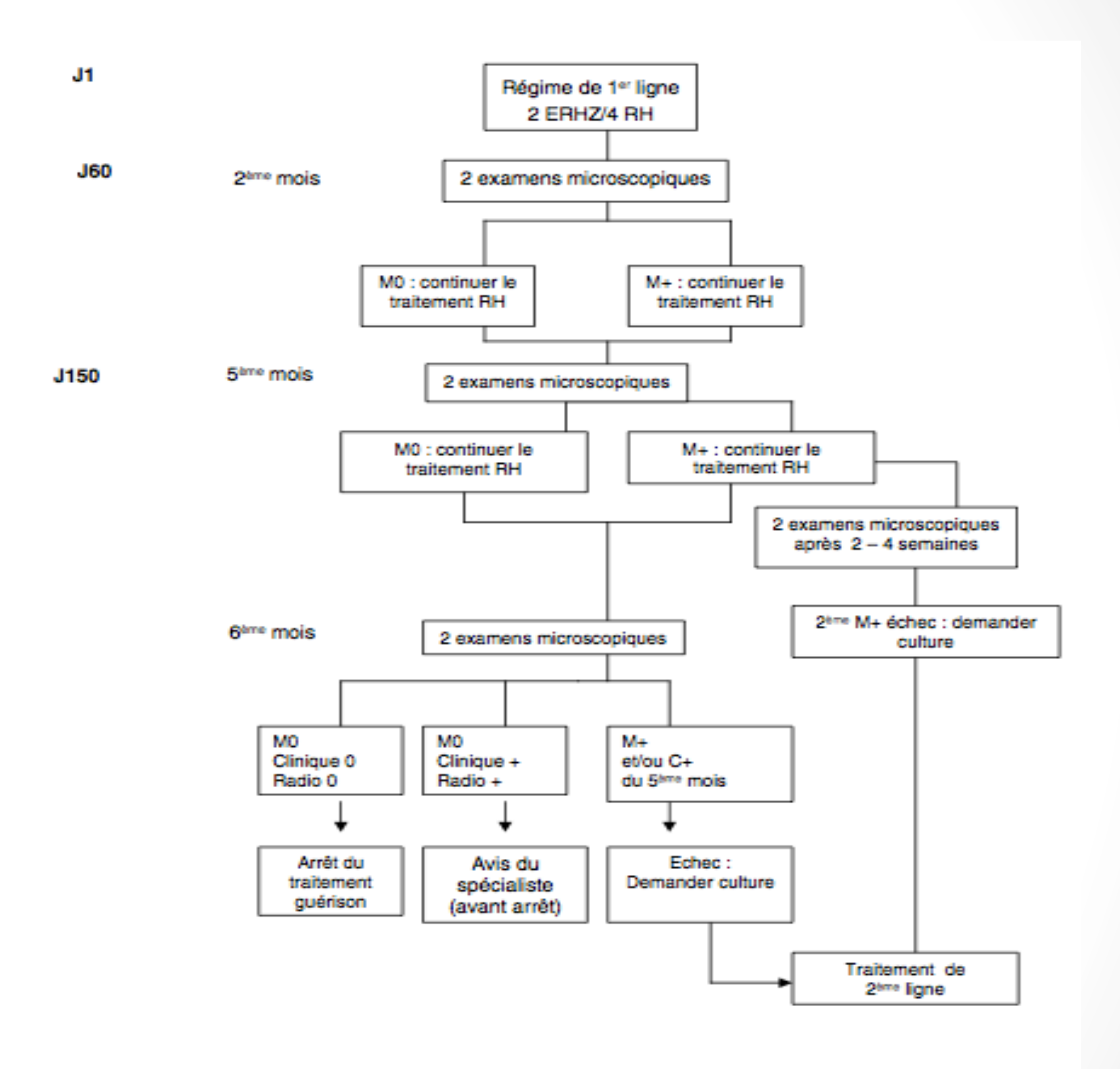
 - évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie anti tuberculeuse (amélioration ou disparition des sympt; gain pondéral…….)

- **Bactériologique:**

	Régime de première ligne	Régime de deuxième ligne
Fin de la phase initiale	Fin du 2ème mois	Fin du 3ème mois
Détection précoce du risque d'échec	Durant le 5ème mois	Durant le 5ème mois
Fin de la phase d'entretien	Au cours du 6ème mois	Au cours du 8ème mois

- **Radiologique :**

début et fin de traitement ou en cas de non amélioration sous traitement (suspicion de complications)



J1
Régime de 1er ligne
2 ERHZ/4 RH
J60
2ème mois
2 examens microscopiques
M0 : continuer le traitement RH
M+ : continuer le traitement RH
J150
5ème mois
2 examens microscopiques
M0 : continuer le traitement RH
M+ : continuer le traitement RH
2 examens microscopiques après 2 – 4 semaines
6ème mois
2 examens microscopiques
2ème M+ échec : demander culture
M0
Clinique 0
Radio 0
M0
Clinique +
Radio +
M+
et/ou C+
du 5ème mois
Arrêt du traitement guérison
Avis du spécialiste (avant arrêt)
Echec :
Demander culture
Traitement de 2ème ligne

Démarche devant un arrêt du TRT :

- retrouver d'urgence le malade, aux différentes adresses et numéros de téléphone où il peut être contacté,
- identifier les causes du retard (information insuffisante, négligence, accident, évènement social imprévu),
- leur trouver une solution,

1. De moins de 01 mois:

- continuer le traitement, au besoin en le prolongeant pour compenser les doses quotidiennes omises surtout pendant la phase initiale.
- Si l'interruption a eu lieu au cours du premier mois, recommencer le traitement.

2. Après un mois et moins de 2mois

<table>
<tr><th>Mesures prioritaires</th><th colspan="3">Décision thérapeutique</th></tr>
<tr><td rowspan="3">- Retrouver le malade
- Résoudre la cause de l'interruption
- Recueillir 3 échantillons d'expectoration pour examen microscopique
- Continuer le même traitement en attendant les résultats</td><td>Si les examens bactériologiques sont négatifs ou il s'agit d'un cas de TEP</td><td colspan="2">Continuer le même traitement et le prolonger éventuellement pour compenser les doses omises</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Si un examen bactériologique (au moins) est positif</td><td>Si le traitement reçu a duré moins de 5 mois</td><td>Continuer le même traitement et le prolonger éventuellement</td></tr>
<tr><td>Si le traitement a duré plus de 5 mois</td><td>Si le malade recevait le régime de la :
-1ère ligne : commencer le régime de 2ème ligne
-2ème ligne: A référer (cas chronique?)</td></tr>
</table>

3. De 2 mois et plus

<table>
<tr><th>Mesures prioritaires</th><th colspan="3">Décision thérapeutique</th></tr>
<tr><td rowspan="3">- Recueillir 3 échantillons d'expectoration pour examen microscopique.

- Identifier si possible les causes de l'interruption prolongée.

- Ne rien prescrire en attendant les résultats</td><td>Résultats négatifs ou cas de TEP</td><td colspan="2">Décision individuelle, au cas par cas, pour continuer le traitement, ou le reprendre, ou ne rien prescrire</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Un résultat positif au moins</td><td>Ancien malade sous régime de 1ère ligne</td><td>Commencer le régime de 2ème ligne</td></tr>
<tr><td>Ancien malade sous régime de 2ème ligne</td><td>A référer (cas chronique ?)</td></tr>
</table>

10. Conduites à tenir devant des effets secondaires : 1.mineurs :

Médicament	Effets secondaires	Mesures à prendre
Isoniazide	Euphorie, Insomnie	Vérifier la posologie et la prise matinale du médicament.
	Acné du visage	Traitement dermatologique si aggravation
	Paresthésies des M I	Vérifier la posologie et prescrire pyridoxine
Rifampicine	Troubles digestifs	Aucune ; prise au cours des repas, ou traitement symptomatique
	Acné du visage	Traitement dermatologique si aggravation
Pyrazinamide	Arthralgies, anorexie	Traitement symptomatique
Ethambutol	Nausées	Traitement symptomatique
Streptomycine	Striction de la face	Diminution de la dose
	Nausées, Vertige	Traitement symptomatique

2.Majours

Hypersensibilité généralisée	Tous	- Arrêt du traitement - Identification du médicament responsable - Désensibilisation éventuelle, Reprise ou arrêt définitif du médicament responsable
Purpura Anémie hémolytique	Rifampicine Streptomycine	- Arrêt définitif du traitement
Hépatite avec ictère	Isoniazide Pyrazinamide Rifampicine	- Arrêt temporaire du traitement - Surveillance clinique et biologique - Reprise éventuelle du traitement en diminuant les doses ou - arrêt définitif du traitement
Surdité Trouble vestibulaire	Streptomycine	- Arrêt total et définitif du médicament responsable
Epilepsie	Isoniazide	- Contrôle de la posologie des médicaments
Névrite optique	Ethambutol	- Arrêt total et définitif du médicament

11. Statut en fin de TRT

Guérison	Malade à frottis négatif au cours du 5ème mois et du dernier mois de traitement.
Traitement achevé	Malade ayant reçu un traitement complet mais qui n'a pas eu de contrôles bactériologiques au 5ème mois et au dernier mois de traitement
Echec	Malade ayant des frottis positifs au cours du 5è mois de traitement ou plus tard durant le traitement.
Décès	Malade décédé au cours du traitement, quelle que soit la cause du décès
Interruption du traitement	Malade ayant interrompu le traitement pendant deux mois consécutifs ou plus (autrefois classé comme « abandon » ou « perdu de vue »).
Transféré vers un autre secteur	Malade ayant été transféré vers un autre l'établissement (ou un autre SCTMR) et pour lequel le résultat du traitement est inconnu.

12.Cas particuliers

1. Malades sous contraception orale

L'interférence médicamenteuse entre la rifampicine et le contraceptif oral se traduit par un effet compétitif de leur métabolisme au niveau du foie. il est recommandé de changer de méthode contraceptive(le dispositif intra utérin ++++++) afin d'éviter la survenue d'une grossesse non désirée.

2. Femme enceintes

- **Au cours de la grossesse**, la chimiothérapie antituberculeuse ne fait courir aucun risque à la femme enceinte ni à l'enfant.

NB: La streptomycine et la kanamycine sont à éviter chez la femme enceinte à cause de leurs effets tératogènes potentiels.

- **Après l'accouchement**, il faut adapter la posologie au nouveau poids de la malade.

3. Malades présentant une insuffisance hépatique :

- Pour les malades qui présentent une insuffisance hépatique prouvée biologiquement ou pour ceux qui ont eu un ictère régressif dans les premières semaines du traitement, on réduira les doses d'isoniazide à 4mg/kg et les doses de rifampicine à 8 mg/kg, en surveillant le taux des transaminases sériques.
- En cas d'aggravation ou de réapparition des signes d'insuffisance hépato-cellulaire ou de cytolyse, on suspendra l'administration d'isoniazide et on poursuivra le traitement par la rifampicine, à une dose à 8 mg/kg, l'ethambutol, à une dose de 15 mg/kg, et le pyrazinamide, à la dose normale, en appliquant un régime de 9 mois sans isoniazide : 2 REZ / 7RE

4. Malades présentant une insuffisance rénale chronique

A. Cas du malade non dialysé

Le régime thérapeutique est le même que celui utilisé chez le sujet à fonction rénale normale, mais les doses doivent être adaptées en fonction de la clairance de la créatinine

En cas d'hypoalbuminémie inférieure à 30g/L (syndrome néphrotique), la dose de tous les antituberculeux doit être réduite de moitié y compris pour la rifampicine.

En plus de la surveillance clinique, une réévaluation du poids et un contrôle biologique sanguin comportant au moins le bilan rénal (urée et créatinine) , le bilan hépatique (transaminases, gamma GT), l'acide urique et les protides totaux doivent être faits une fois par mois pendant les deux premiers mois du traitement afin de réajuster les doses en fonction du poids, de la clairance de la créatinine et éventuellement de la protidémie, et de dépister une éventuelle toxicité.

Médicaments	Clairance ml /mn 50-30	Clairance ml /mn 30-10	Clairance ml /mn Inférieure 10
Isoniazide	Dose normale	Réduction du tiers	Réduction de moitié
Rifampicine	Dose normale	Dose normale	Dose normale
pyrazinamide	Dose normale	Réduction du tiers	Réduction de moitié
Ethambutol	Dose normale	Réduction du tiers	Réduction de moitié

Calcul de la clairance de la créatinine

formule de Cockcroft et Gault.

Clcr= 140-âge X poids / créatinémie

Clcr : en ml/mn

Age en années

Poids en kg

Creatinémie en μmol/l

K=1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes

B. Cas du malade soumis à dialyse

- Le régime thérapeutique comprend la rifampicine, l'isoniazide et le pyrazinamide.
- En dehors de la rifampicine, tous les médicaments antituberculeux son dialysables et doivent être donnés les jours de dialyse en fin de séance, au moins une heure à distance d'un repas.
- En plus de la surveillance clinique, une réévaluation du poids doit être faite chaque mois afin de réajuster les doses ainsi qu'un contrôle biologique sanguin comportant au moins le bilan rénal (urée et créatinine) et un bilan hépatique (transaminases et gamma GT).

5. Malades diabétiques

- Si le malade était connu comme diabétique et traité par les sulfamides hypoglycémiants, on doit passer à l'insulinothérapie.
- Chez un malade tuberculeux dont le diabète a été découvert lors du bilan pré- thérapeutique on doit instaurer une insulinothérapie quel que soit le type du diabète en associant insuline ordinaire et insuline retard conformément aux directives du traitement du diabète.
- La glycémie doit être surveillée quotidiennement jusqu'à stabilisation puis une fois par semaine.
- L'insulinothérapie sera suivie au moins jusqu'à la guérison de la tuberculose.

6.Malades co-infectés par le VIH-SIDA

le traitement antituberculeux de première ligne, quotidien, doit être immédiatement appliqué .

Le traitement par les antiretroviraux est prescrit et distribué gratuitement dans les centres de référence du PNLS et il doit être commencer dès la 3ème semaine du traitement antituberculeux, et en tout cas avant la 8ème semaine de ce traitement.

Il est contrôlé par le médecin responsable du centre de référence du PNLS.

Pour limiter les infections intercurrentes, on ajoute du cotrimoxazole (2 comprimés à 400mg + 80mg ou 1 comprimé à 800 mg+160 mg par jour) en une prise

7. Malades mentaux

- Une collaboration étroite est souhaitable entre un membre de la famille et le médecin pour surveiller la compliance du malade au traitement et l'apparition éventuelle d'effets secondaires du traitement.

- De même le psychiatre est sollicité par écrit pour réévaluer l'état psychiatrique du malade, réajuster la posologie des médicaments prescrits par le psychiatre afin d'obtenir une bonne stabilité psychique du malade et éviter donc une interruption prématurée du traitement anti-tuberculeux.

Autres mesures thérapeutiques

Traitement médical

- La **corticothérapie** dans les localisations extra-pulmonaires, pauci-bacillaires mais très inflammatoires (méningites, pleurésies, ascites, péricardites, primo-infection avec opacité segmentaire ou lobaire, adénopathie périphérique volumineuse pseudo lymphomateuse, d'étiologie tuberculeuse prouvée).
- La **ponction** d'une adénite ou d'un abcès froid sous-cutané suivi d'injections de streptomycine in situ.
- Des **ponctions** pleurales **évacuatrices** répétées associées à une kinésithérapie respiratoire précoce ou des ponctions évacuatrices d'ascite tuberculeuse.

Traitement chirurgical

- Associé à la chimiothérapie dans certaines localisations extra-respiratoires (abcès froid, adénopathies persistantes après traitement complet, tuberculoses ostéo-articulaires ou urogénitales) pour des raisons fonctionnelles ou esthétiques.
- De façon exceptionnelle, on peut être amené à poser l'indication d'une exérèse dans un cas de tuberculose pulmonaire localisée, à bacilles résistants.

13.Conclusion

- Connaître les bases bactériologiques est la pierre angulaire pour maitriser la chimiothérapie anti tuberculeuse
- La chimiothérapie anti tuberculeuse est le meilleur moyen pour prévenir la propagation de la maladie dans la collectivité
- Elle est standardisée et bien codifiée en Algérie et figure dans un plan national de lutte contre la tuberculose (PNLAT)
- Le médecin généraliste doit donc suivre à la lettre les recommandations de PNLAT
- Pour cela un guide est met a sa disposition (dernière Edition 2011)
- Ce guide est établi par des éminents experts pneumologues avec la collaboration des épidémiologistes; infectiologues; diabétologue ; néphrologue;………
- le médecin généraliste doit savoir orienter les malades avec comorbidités ou chez qui il suspecte une résistance

Merci de votre attention